

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 11 AUG 2003
WIPO
PCT

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 32 571.5

Anmeldetag: 18. Juli 2002

Anmelder/Inhaber: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
Leverkusen/DE

Bezeichnung: 4-Aminosubstituierte Pyrimidinderivate

IPC: C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 14. April 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Agurks

4-Aminosubstituierte Pyrimidinderivate

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 4-Aminosubstituierte Pyrimidinderivate,
5 welche die lösliche Guanylatcyclase stimulieren, Verfahren zu ihrer Herstellung
sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere von Arznei-
mitteln zur Behandlung von Krankheiten des Zentralnervensystems.

Eines der wichtigsten zellulären Signalübertragungssysteme in Säugerzellen ist das
10 cyclische Guanosinmonophosphat (cGMP). Zusammen mit Stickstoffmonoxid (NO),
das aus dem Endothel freigesetzt wird und hormonelle und mechanische Signale
überträgt, bildet es das NO/cGMP-System. Die Guanylatcyclasen katalysieren die
Biosynthese von cGMP aus Guanosintriphosphat (GTP). Die bisher bekannten Ver-
treter dieser Familie lassen sich sowohl nach strukturellen Merkmalen als auch nach
15 der Art der Liganden in zwei Gruppen aufteilen: Die partikulären, durch natriure-
tische Peptide stimulierbaren Guanylatcyclasen und die löslichen, durch NO stimu-
lierbaren Guanylatcyclasen. Die löslichen Guanylatcyclasen bestehen aus zwei
Untereinheiten und enthalten mindestens ein Häm pro Heterodimer. Die Häm-
gruppen sind Teil des regulatorischen Zentrums und haben eine zentrale Bedeutung
20 für den Aktivierungsmechanismus. NO kann an das Eisenatom des Häms gebunden
werden und so die Aktivität des Enzyms deutlich erhöhen. Hämfreie Präparationen
lassen sich hingegen nicht durch NO stimulieren. Auch CO kann am Eisen-
Zentralatom des Häms gebunden werden, wobei die Stimulierung durch CO deutlich
geringer als die durch NO ist.

25 Durch die Bildung von cGMP und der daraus resultierenden Regulation von Phos-
phodiesterasen, Ionenkanälen und Proteinkinasen spielt die Guanylatcyclase eine
entscheidende Rolle bei unterschiedlichen physiologischen Prozessen, insbesondere
bei der Relaxation und Proliferation glatter Muskelzellen, der Plättchenaggregation
30 und -adhäsion und der neuronalen Signalübertragung sowie bei Erkrankungen,
welche auf einer Störung der vorstehend genannten Vorgänge beruhen. Unter patho-

physiologischen Bedingungen kann das NO/cGMP-System supprimiert sein. Bei Alzheimer Patienten beispielsweise ist die NO-stimulierte Aktivität der löslichen Guanylatcyclase im Gehirn (cortex cerebralis) stark reduziert.

5 Durch Applikation von Dizocilpine, welches zu einem reduzierten cGMP-Spiegel führt, kann ein reduziertes Lernverhalten bei Versuchstieren beobachtet werden (Yamada et al., Neuroscience 74 (1996), 365-374). Diese Beeinträchtigung kann durch Injektion von 8-Br-cGMP, einer membrangängigen Form von cGMP, aufgehoben werden. Dies steht im Einklang mit Untersuchungen, die zeigen, dass sich der cGMP-Spiegel im Gehirn nach Lern- und Gedächtnisaufgaben erhöht.

10 15 Eine auf die Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen abzielende NO-unabhängige Behandlungsmöglichkeit ist aufgrund der zu erwartenden hohen Effizienz und geringen Nebenwirkungen ein vielversprechender Ansatz für die Stimulation der löslichen Guanylatcyclase.

20 Zur therapeutischen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase wurden bisher ausschließlich Verbindungen wie organische Nitrat e verwendet, deren Wirkung auf der Freisetzung von NO beruht. Dieses wird durch Biokonversion gebildet und aktiviert die lösliche Guanylatcyclase durch Bindung am Eisenzentralatom des Häm. Neben den Nebenwirkungen gehört die Toleranzentwicklung zu den entscheidenden Nachteilen dieser Behandlungsweise.

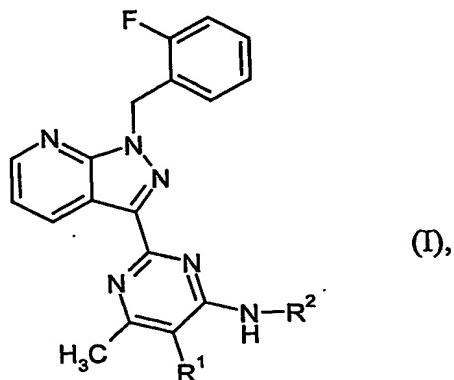
25 In den letzten Jahren wurden Substanzen beschrieben, die die lösliche Guanylatcyclase direkt, d.h. ohne vorherige Freisetzung von NO, stimulieren, wie beispielsweise 3-(5'-Hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzylindazol (YC-1, Wu et al., Blood 84 (1994), 4226; Mülsch et al., Br. J. Pharmacol. 120 (1997), 681), Fettsäuren (Goldberg et al., J. Biol. Chem. 252 (1977), 1279), Diphenyliodonium-hexafluorophosphat (Pettibone et al., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307), Isoliquiritigenin (Yu et al., Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587) sowie verschiedene substituierte Pyrazolderivate (WO 98/16223).

Weiterhin sind in der WO 98/16507, WO 98/23619, WO 00/06567, WO 00/06568,
WO 00/06569, WO 00/21954, WO 02/4229, WO 02/4300, WO 02/4301 und WO
5 02/4302 Pyrazolopyridinderivate als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase be-
schrieben. In diesen Patentanmeldungen sind auch Pyrazolopyridine beschrieben,
welche unterschiedliche Reste aufweisen. Derartige Verbindungen weisen eine sehr
hohe in-vitro-Aktivität bezüglich der Stimulation der löslichen Guanylatcyclase auf.
Allerdings zeigte sich, dass diese Verbindungen hinsichtlich ihrer in vivo-Eigens-
10 schaften, wie beispielsweise ihres Verhaltens in der Leber, ihres pharmakokinetischen
Verhaltens, ihrer Dosis-Wirkungsbeziehung und ihres Metabolisierungswegs einige
Nachteile aufweisen.

Es war daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, weitere Pyrimidinderivate
bereitzustellen, welche als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase wirken, aber
nicht die vorstehend aufgeführten Nachteile der Verbindungen aus dem Stand der
Technik aufweisen. Ein zusätzlicher Vorteil neuer Arzneimittel zur Behandlung von
15 Krankheiten im Zentralnervensystem (z.B. Lern- und Gedächtnisstörungen) wäre
eine erhöhte Selektivität gegenüber peripheren kardiovaskulären Wirkungen. Diese
sollte ebenfalls (z.B. durch bessere Hirngängigkeit) gegenüber dem Stand der Technik
verbessert werden.

20 Diese Aufgabe wird gemäß der vorliegenden Erfindung durch die Verbindungen ge-
mäß Anspruch 1 gelöst.

25 Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung die Verbindungen der Formel



in welcher

- 5 R¹ Wasserstoff oder Fluor,
- 10 R² C₁-C₆-Alkyl, das durch C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₆-C₁₀-Aryl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein kann, wobei C₆-C₁₀-Aryl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Trifluormethoxy substituiert sind, bedeuten,

und deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

- 15 Sofern in R² asymmetrische C-Atome enthalten sind, können die erfindungsgemäßen Verbindungen als Enantiomere, Diastereomere oder Mischungen aus diesen vorliegen. Diese Mischungen lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.
- 20 Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Säureadditionssalze der Verbindungen mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfon-

5
säuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoësäure.

10
Physiologisch unbedenkliche Salze können auch Salze mit üblichen Basen sein, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, 1-Ephedramin oder Methyl-piperidin.

15
Solvate der erfindungsgemäßen Verbindungen sind im Rahmen der Erfindung stöchiometrische Zusammensetzungen der Verbindungen oder ihrer Salze mit Lösungsmittel, z.B. Wasser, Ethanol.

20
Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten im Allgemeinen die folgende Bedeutung:

25
C₁-C₆-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

30
C₁-C₆-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexaoxy.

C₆-C₁₀-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Phenyl und Naphthyl.

5 C₃-C₈-Cycloalkyl steht für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

10 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl steht für einen aromatischen, monocyclischen Rest mit 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt sind 5-gliedrige Heteroaryle mit einem Heteroatom. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Stickstoff gebunden sein. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Isoxazyl.

20 Sofern die Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich oder verschiedenen substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

25 Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

in welcher

30

R¹ Wasserstoff oder Fluor,

R² C₁-C₅-Alkyl, das durch Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Cyclopropyl substituiert sein kann.

5 oder

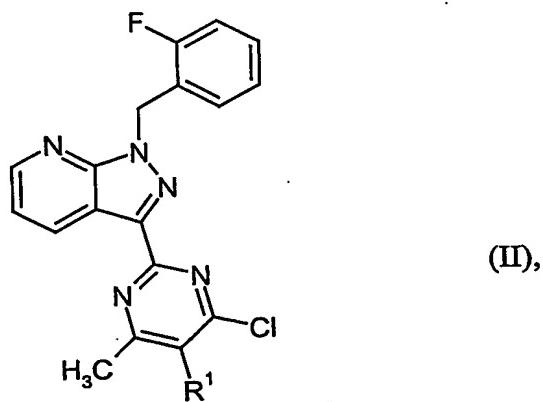
Benzyl, Phenethyl, die gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Methyl, Methoxy, Trifluormethoxy substituiert sind

10 oder

Thienyl bedeuten

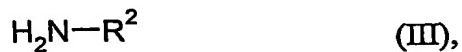
und deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

15 Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, wonach man Verbindungen der Formel



20 in welcher R¹ die oben angegebenen Bedeutungen hat,

mit einer Verbindung der Formel



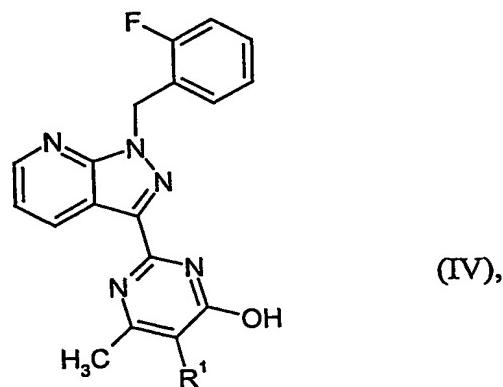
in welcher R^2 die oben angegebenen Bedeutungen hat,

- 5 in einem inerten Lösungsmittel umsetzt und die resultierenden Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

10 Vorzugsweise wird das erfindungsgemäße Verfahren in einem Temperaturbereich von 40 bis 100°C bei Normaldruck durchgeführt.

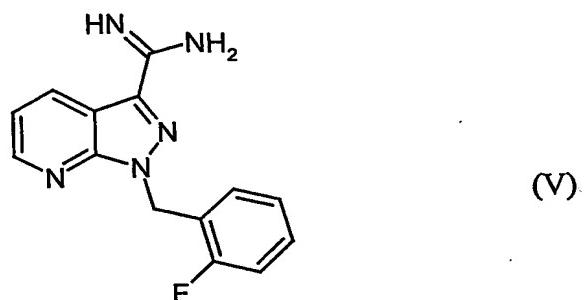
- 15 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol oder Toluol, Nitroaromaten wie Nitrobenzol, gegebenenfalls *N*-alkylierte Carbonsäureamide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid oder Lactame wie *N*-Methylpyrrolidon. Bevorzugt sind Lösungsmittel aus der Reihe Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid.

- 20 Verbindungen der Formel (II) können nach dem aus der WO 00/06569 bekannten Verfahren, ausgehend von Verbindungen der Formel



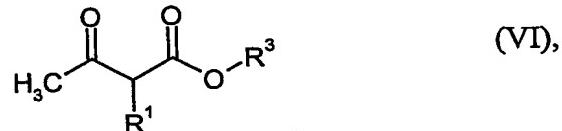
in welcher R^1 die oben angegebenen Bedeutungen hat, hergestellt werden.

Verbindungen der Formel (IV) können durch Umsetzung von Verbindungen der Formel



5

mit Verbindungen der Formel



10

in welcher

R¹ die oben angegebenen Bedeutungen hat und

15

R³ für geradkettiges C₁-C₆-Alkyl steht,

in einem inerten Lösungsmittel hergestellt werden.

Vorzugsweise wird das erfindungsgemäße Verfahren in einem Temperaturbereich
20 von 50 bis 150°C bei Normaldruck durchgeführt.

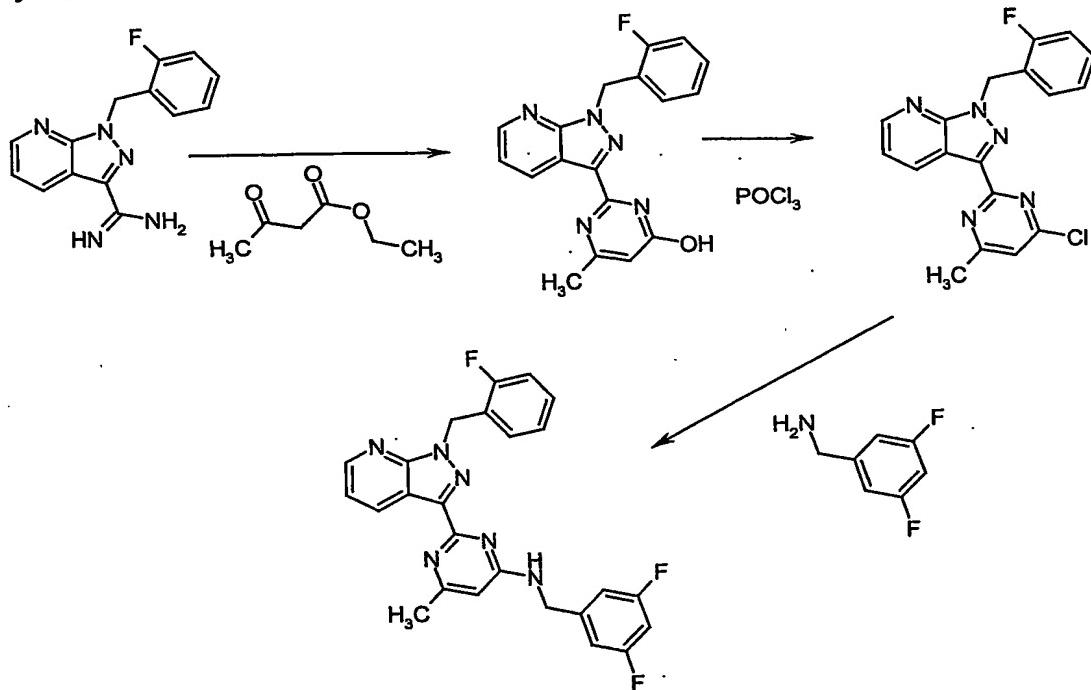
Die Verbindungen der Formel (VI) sind kommerziell erhältlich, bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindung der Formel (V) ist aus der WO 00/06569 bekannt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch das folgende Syntheseschema ver-deutlicht werden.

5

Syntheseschema:



10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

15

Die in erfindungsgemäßen Verbindungen erhöhen die cGMP-Spiegel in Neuronen und stellen somit Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung, oder Gedächtnisleistung nach kognitiven Störungen, wie sie insbesondere bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie „Mild cognitive impairment“, Altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, Altersassoziierte Gedächtnisverluste, Vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall,

Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), post-traumatisches Schädel Hirn Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen bei Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Alzheimersche Krankheit, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschliesslich des Pick's Syndroms, Parkinsonsche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyolateralsklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen führen auch zu einer Gefäßrelaxation, Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatcyclase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt.

15 Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen die Wirkung von Substanzen, die den cGMP-Spiegel steigern, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), NO-Donatoren, Protoporphyrin IX, Arachidonsäure oder Phenylhydrazinderivate verstärken.

20 Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transistorisch und ischämische Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien durch beispielsweise der Verwendung in Stents, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass-Operationen sowie zur Behandlung von Arteriosklerose, asthmatischen Erkrankungen, Osteoporose, Gastroparese, Glaucom und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Inkontinenz, Prostatahypertrophie, erektiler Dysfunktion und weibliche sexuelle Dysfunktion eingesetzt werden.

5 Sie eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuss- und Suchtmittelaufnahme.

10 Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Regulation der cerebralen Durchblutung und können wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne darstellen.

15 Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

20 Zudem besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen antiinflammatorische Wirkung.

Darüber hinaus umfasst die Erfindung die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit organischen Nitraten und NO-Donatoren.

25 Organische Nitrate und NO-Donatoren im Rahmen der Erfindung sind im Allgemeinen Substanzen, die NO bzw. NO-Voläufer freisetzen. Bevorzugt sind Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Molsidomin und SIN-1.

30 Außerdem umfasst die Erfindung die Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren. Dies sind insbesondere Inhibitoren der Phosphodiesterasen 1, 2 und 5; Nomenklatur nach Beavo und Reifsnyder (1990) TiPS 11 S. 150 bis 155. Durch diese Inhibitoren wird die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen potenziert und der gewünschte pharmakologische Effekt gesteigert.

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

Erhöhung von cGMP in primären Cortexneuronen

5 Rattenembryonen (Embryonal-Tag 17-19) werden dekapitiert, das Großhirn präpariert und 30 min bei 37°C mit 5 mL Papainlösung und 250 µL DNase (Papain-Kit von Cell-System) inkubiert, mittels Pasteurpipette homogenisiert und 5 min bei 1200 U/min zentrifugiert. Der Überstand wird abgenommen, das Zellpellet resuspendiert (in 2.7 mL EBSS [Earl's balanced salt solution], 300 µL Ovomucoid/Albumin (Konz.) Lösung, 150 µL DNase; Papain-Kit von Cell-System), über 5 mL Ovomucoid/Albumin Lösung geschichtet und 6 min bei 700 U/min zentrifugiert. Der Überstand wird abgenommen, die Zellen werden im Kultivierungsmedium (Neurobasalmedium vom Gibco, B27 Supplement 50fach 1 mL/100 mL, 2 mM L-Glutamin) resuspendiert, gezählt (ca. 150'000 Zellen/well) und auf mit Poly-D-Lysin beschichteten 96-well Platten (Costar) mit 200 µL/well ausplattiert. Nach 6-7 Tagen bei 37°C (5% CO₂) werden die Neuronen vom Kulturmedium befreit und einmal mit Testpuffer (154 mM NaCl, 5.6 mM KCl, 2.3 mM CaCl₂·2H₂O, 1 mM MgCl₂, 5.6 mM Glucose, 8.6 mM HEPES (4-(2-Hydroxyethyl)-piperazin-1-ethansulfonsäure), pH=7.4) gewaschen. Es werden 100 µL/well Testsubstanz in Testpuffer gelöst und danach 100 µL/well IBMX (3-Isobutyl-1-methylxanthin; gelöst in 50 mM Ethanol, verdünnt mit Testpuffer auf 100 µM Endkonzentration) zugegeben. Nach 20 min Inkubation bei 37°C wird der Testpuffer durch 200 µL/well Lysispuffer (cGMP EIA RPN 226 von Amersham Pharmacia Biotech) ersetzt, und der cGMP Gehalt der Lysate mittels EIA-Testkit bestimmt.

Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

30 Kaninchen werden durch Nackenschlag betäubt und entblutet. Die Aorta wird entnommen, von anhaftendem Gewebe befreit, in 1,5 mm breite Ringe geteilt und einzeln unter einer Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbe-

gaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) gebracht: NaCl: 119; KCl: 4,8; CaCl₂ x 2 H₂O: 1; MgSO₄ x 7 H₂O; 1,4; KH₂PO₄: 1,2; NaHCO₃: 25; Glucose: 10. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfasst, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert sowie parallel auf Linienschreiber registriert. Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt. Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz (gelöst in 5 µl DMSO) in jedem weiteren Durchgang in jeweils steigender Dosierung untersucht und die Höhe der Kontraktion mit der Höhe der im letzten Kontrollzyklus erreichten Kontraktion (= Kontrollwert) verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50 % zu reduzieren (IC₅₀).
5
10

Bestimmung der Leberclearance in vitro

15 Ratten werden anästhesiert, heparinisiert, und die Leber in situ über die Pfortader perfundiert. Ex-vivo werden dann aus der Leber mittels Collagenase-Lösung die primären Ratten-Hepatozyten gewonnen. Es wurden 2 · 10⁶ Hepatozyten pro ml mit jeweils der gleichen Konzentration der zu untersuchenden Verbindung bei 37°C inkubiert. Die Abnahme des zu untersuchenden Substrates über die Zeit wurde 20 bioanalytisch (HPLC/UV, HPLC/Fluoreszenz oder LC/MSMS) an jeweils 5 Zeitpunkten im Zeitraum von 0-15 min nach Inkubationsstart bestimmt. Daraus wurde über Zellzahl und Lebergewicht die Clearance errechnet.
25

Bestimmung der Plasmaclearance in vivo

Die zu untersuchende Substanz wird Ratten über die Schwanzvene intravenös als Lösung appliziert. Zu festgelegten Zeitpunkten wird den Ratten Blut entnommen, dieses wird heparinisiert und durch herkömmliche Maßnahmen Plasma daraus gewonnen. Die Substanz wird im Plasma bioanalytisch quantifiziert. Aus den so ermittelten Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufen werden über herkömmliche hierfür 30

verwendete nicht-kompartimentelle Methoden die pharmakokinetischen Parameter errechnet.

5 Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung kann z. B. in folgendem Tiermodell gezeigt werden:

Bestimmung der Lern- und Gedächtnisleistung im Social Recognition Test

10 Adulte Wistar Ratten (Winkelmann, Borchsen; 4-5 Monate) und 4-5 Wochen alte Jungtiere werden während einer Woche an ihre neue Umgebung gewöhnt, wobei jeweils 3 Tiere pro Käfig (Typ IV Makrolon) in 12 h Tag-Nacht Rhythmus (Licht an um 06:00) mit Wasser und Nahrungsmittel *ad libitum* gehalten werden. Getestet werden in der Regel 4 Gruppen à 10 Tiere (1 Vehikelkontrollgruppe, 3 substanzbehandelte Gruppen). Zunächst werden in einem Habituationstlauf alle Tiere wie in Trial 1, aber ohne Substanz oder Vehikel Applikation gehandhabt. Die Testsubstanzen werden direkt nach Trial 1 appliziert. Das soziale Gedächtnis wird in Trial 2 nach 24 h gemessen.

20 Trial 1: 30 min vor Testung werden die adulten Ratten einzeln in Käfigen (Typ IV Makrolon) gehalten. 4 min vor Testung wird ein Kasten, bestehend aus zwei Aluminiumseitenwänden, einer Aluminiumrückwand sowie einer Plexiglasfront (63x41x40 cm) über den Käfig gestülpt und der Deckel des Käfigs entfernt. Ein Jungtier wird zur adulten Ratten in den Käfig gegeben, und die soziale Interaktion (z.B. Schnuppern) während 2 min mittels Stopuhr zeitlich erfasst. Danach werden die Tiere zurück in ihren Käfig gebracht.

25 Trial 2: Der Versuch wird nach 24 h analog zu Trial 1 mit den selben Tieren wiederholt. Die Differenz zwischen der sozialen Interaktionszeit bei Trial 1 und Trial 2 wird als Maß für das soziale Gedächtnis genommen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zur Verwendung als Arzneimittel für Menschen und Tiere.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen, die neben inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten, oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Verbindungen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sollen in diesen Zubereitungen in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5 Gew.-%, bevorzugt von 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamt-
mischung vorhanden sein.

Neben den erfindungsgemäßen Verbindungen können die pharmazeutischen Zubereitungen auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können in üblicher Weise nach bekannten Methoden hergestellt werden, beispielsweise mit dem oder den Hilfs- oder Trägerstoffen.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmasse vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen können beispielsweise durch Verdünnen der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln hergestellt werden, wobei z.B. im Fall der Be-

nutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation kann in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder
5 parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös erfolgen. Sie kann aber auch durch Inhalation über Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays erfolgen, oder topisch über die Haut.

10 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

15 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt.
20 So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Abkürzungen:

ACN	Acetonitril
DAD	Diodenarray-Detektor
DCM	Dichlormethan
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
LC-MS	Flüssigkeitschromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
R _f	Retentionsindex (bei DC)
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
Smp.	Schmelzpunkt
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

Analytische Methoden:

5

HPLC

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent: A = 5 ml Perchlorsäure/1 H₂O, B = ACN; Gradient: 0 min 2% B, 0.5 min 2% B, 4.5 min 90% B, 6.5 min 90% B; Fluss: 0.75 ml/min; Temp.: 30°C; UV-

10 Detektion: 210 nm.

Präparative HPLC

Säule: YMC GEL ODS-AQS-11 μm , 250 mm x 30 mm; Eluent: A = H_2O , B = ACN;
Gradient: 0 min 10% B, 10 min 10% B, 35 min 100% B, 45 min 100% B; Fluss: 33
ml/min; Temp.: ca. 22°C; UV-Detektion: 254 nm.

5

LC/MS

Methode A:

Instrument: Finnigan MAT 900S, TSP: P4000, AS3000, UV3000HR; Säule:
Symmetry C 18, 150 mm x 2.1 mm, 5.0 μm ; Eluent C: Wasser, Eluent B: Wasser +
10 0.3 g 35%-ige Salzsäure, Eluent A: ACN; Gradient: 0 min 2% A \rightarrow 2.5 min 95% A
 \rightarrow 5 min 95% A; Ofen: 70°C; Fluss: 1.2 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode B:

Instrument: Finnigan MAT 900S, TSP: P4000, AS3000, UV3000HR; Säule:
Symmetry C 18, 150 mm x 2.1 mm, 5.0 μm ; Eluent A: Acetonitril, Eluent B: Wasser
15 + 0.6 g 30%-ige Salzsäure; Gradient: 0 min 10% A \rightarrow 4 min 90% A \rightarrow 9 min 90%
A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.6 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode C:

Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C 18, 50 mm x 2.1
mm, 3.5 μm ; Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1%
Ameisensäure; Gradient: 0 min 10% A \rightarrow 4 min 90% A \rightarrow 6 min 90% A; Ofen:
20 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

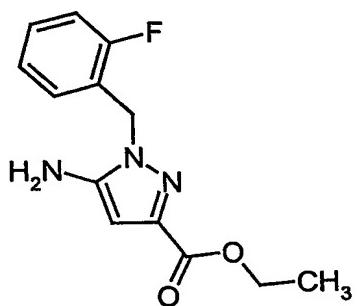
25

Methode D:

Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C 18, 50 mm x 2.1
mm, 3.5 μm ; Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1%
Ameisensäure; Gradient: 0 min 10% A \rightarrow 4 min 90% A \rightarrow 6 min 90% A; Ofen:
40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Ausgangsverbindungen:Beispiel I5 *Schritt 1*

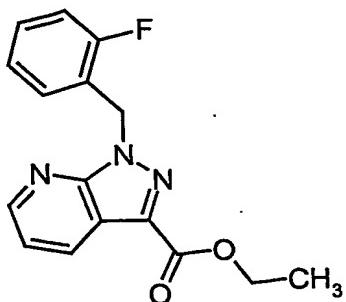
5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-pyrazol-3-carbonsäureethylester



10 100.00 g (0.613 mol) Natriumsalz des Cyanobrenztraubensäureethylesters [Darstellung analog Borsche und Manteuffel, Liebigs Ann. 1934, 512, 97] werden unter gutem Rühren unter Argon in 2.5 l Dioxan bei Raumtemperatur mit 111.75 g (75 ml, 0.98 mol) Trifluoressigsäure versetzt und 10 min gerührt, wobei ein großer Teil des Eduktes in Lösung geht. Dann gibt man 85.93 g (0.613 mol) 2-Fluorbenzylhydrazin
15 hinzu und kocht über Nacht. Nach Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle des Natriumtrifluoracetats abgesaugt, mit Dioxan gewaschen und die verbleibende Lösung roh weiter umgesetzt.

Schritt 2

1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonsäureethylester



5

Die in Schritt 1 erhaltene Lösung wird mit 61.25 ml (60.77 g, 0.613 mol) Dimethylaminoacrolein und 56.28 ml (83.88 g, 0.736 mol) Trifluoressigsäure versetzt und unter Argon 3 Tage lang gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in 2 l Wasser gegeben und dreimal mit je 1 l Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man chromatographiert auf 2.5 kg Kieselgel und eluiert mit einem Toluol/Toluol-Ethylacetat (4:1)-Gradienten.

10

Ausbeute: 91.6 g (49.9% d. Th. über zwei Stufen)

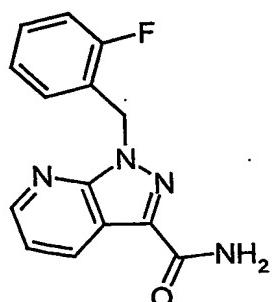
Smp.: 85°C

15

R_f (Kieselgel, Toluol / Essigsäureethylester 1:1): 0.83

Schritt 3

1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid



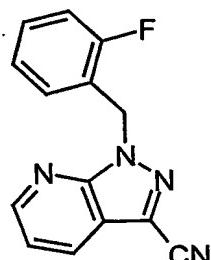
20

10.18 g (34 mmol) des in Schritt 2 erhaltenen Esters werden in 150 ml mit Ammoniak bei 0-10°C gesättigtem Methanol vorgelegt. Man röhrt zwei Tage bei Raumtemperatur und engt anschließend im Vakuum ein.

5 R_f (Kieselgel, Toluol / Essigsäureethylester 1:1): 0.33

Schritt 4

3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



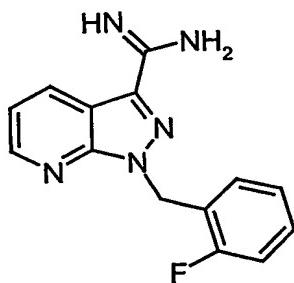
10

36.10 g (133 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid aus Schritt 3 werden in 330 ml THF gelöst und mit 27.00 g (341 mmol) Pyridin versetzt. Anschließend gibt man innerhalb von 10 min 47.76 ml (71.66 g, 341 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid hinzu, wobei die Temperatur bis auf 40°C ansteigt. Man röhrt über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend wird der Ansatz in 1 l Wasser gegeben und dreimal mit je 0.5 l Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit 1 N Salzsäure gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.

15 20 Ausbeute: 33.7 g (100% d.Th.)

Smp.: 81°C

R_f (Kieselgel, Toluol / Essigsäureethylester 1:1): 0.74

Schritt 5**1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid**

5

108.00 g (0.43 mol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonitril (Beispiel I, Schritt 4) werden in einem Liter Methanol gelöst und zu einer Lösung aus 94.73 g (1.67 mol; Reinheit: 95%) Natriummethylat in 3 l Methanol getropft. Man röhrt 2 Stunden bei RT nach, gibt dann 28.83 g (0.54 mol) Ammoniumchlorid fest zu und versetzt anschließend tropfenweise mit 100.03 g (1.67 mol) Eisessig. Die Lösung wird über Nacht unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand zweimal in Aceton suspendiert und der unlösliche Feststoff abgesaugt. Dieser wird in 1.5 l Ethylacetat gelöst und mit 590 ml einer wässrigen 20%-igen Natriumcarbonat-Lösung versetzt. Man röhrt 20 Minuten nach und verdünnt dann mit 200 ml 1 N Natriumhydroxid-Lösung. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man erhält 99.10 g (86% d.Th.) des Produkts.

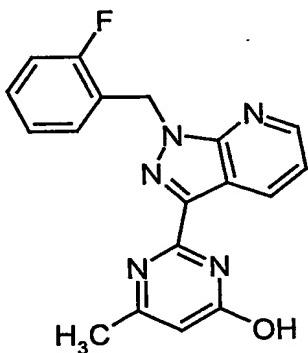
15 LC/MS (Methode B): $R_t = 2.25 \text{ min.}$

20 MS (ESIpos): $m/z = 270 (\text{M}+\text{H})^+$

$^{1}\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5.79$ (s, 2H), 6.54 (br s, 3H), 7.09-7.18 (m, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.31-7.41 (m, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.69 (d, 1H).

Schritt 6

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-6-methyl-4-pyrimidinol



5

2.00 g (7.43 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid (Beispiel I, Schritt 5) werden zusammen mit 1.04 g (8.91 mmol) Methyl-3-oxobutanoat unter Argon in 10 ml absolutem Toluol gelöst und 8 Stunden unter Rückfluss gerührt. Man legt nochmals 8.91 mmol Methyl-3-oxobutanoat nach und röhrt weitere 24 Stunden unter Rückflusstemperatur. Danach kühlt man auf 0°C ab, filtriert den ausgefallenen Feststoff ab und trocknet am Hochvakuum. Man erhält 1.98 g (72% d.Th.) des Produkts.

LC/MS (Methode D): $R_t = 3.65$ min.

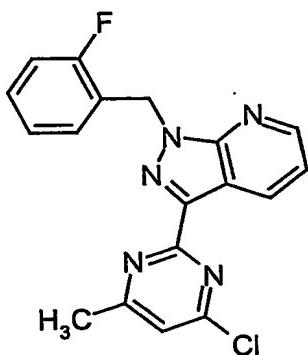
MS (ESIpos): $m/z = 336$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.40$ (s, 3H), 5.83 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 7.01-7.16 (m, 2H), 7.20-7.40 (m, 3H), 8.66 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 10.16 (br s, 1H).

15

Schritt 7

3-(4-Chlor-6-methyl-2-pyrimidinyl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



5

300 mg (0.90 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-6-methyl-4-pyrimidinol (Beispiel I, Schritt 6) werden in 2 ml Phosphorylchlorid suspendiert und bei 100°C gerührt. Nach beendeter Reaktion gibt man eine konzentrierte wässrige Natriumcarbonat-Lösung zu und extrahiert mit Diethylether.

10

Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 256 mg (77% d.Th.) des Produkts.

LC/MS (Methode D): $R_t = 4.65 \text{ min.}$

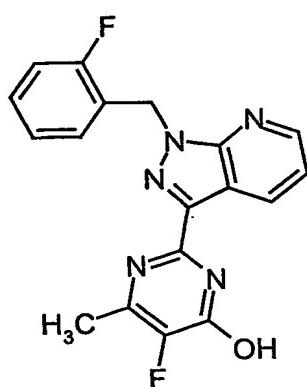
MS (ESIpos): $m/z = 354 (\text{M}+\text{H})^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.66$ (s, 3H), 5.99 (s, 2H), 6.93-7.01 (m, 2H), 7.06 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.19-7.26 (m, 1H), 7.31 (dd, 1H), 8.62 (dd, 1H), 8.95 (d, 1H).

15

Beispiel II***Schritt 1***

5-Fluor-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-6-methyl-4-pyrimidin-
5 ol



Die Verbindung wird analog zu Beispiel I, Schritt 6 hergestellt. Ausgehend von 650
10 mg (2.41 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid
(Beispiel I, Schritt 5) und Ethyl-2-fluor-3-oxobutanoat erhält man 520 mg (60%
d.Th.) des Produkts.

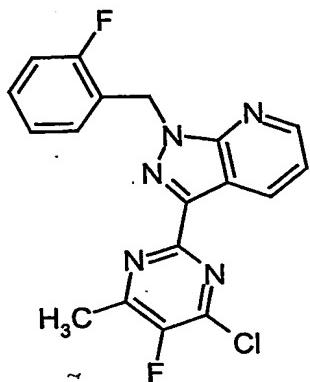
LC/MS (Methode A): $R_t = 2.51$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 354$ ($M+H$)⁺

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.43$ (d, 3H), 5.83 (s, 2H), 7.00-7.13 (m, 2H), 7.20-
7.40 (m, 3H), 8.68 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 10.27 (br s, 1H).

Schritt 2

3-(4-Chlor-5-fluor-6-methyl-2-pyrimidinyl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]-pyridin



5

Die Verbindung wird analog zu Beispiel I, Schritt 7 hergestellt. Ausgehend von 4.70 g (13.30 mmol) 5-Fluor-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-6-methyl-4-pyrimidinol (Beispiel II, Schritt 1) erhält man nach Chromatographie des Rohprodukts über Kieselgel (Eluent: DCM/Methanol 100:1) 4.10 g (83% d.Th.) des Produkts.

10

LC/MS (Methode A): $R_t = 2.97 \text{ min.}$

MS (ESIpos): $m/z = 372 (\text{M}+\text{H})^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.70 (\text{d}, 3\text{H}), 5.98 (\text{s}, 2\text{H}), 6.95-7.12 (\text{m}, 3\text{H}), 7.19-7.23 (\text{m}, 1\text{H}), 7.32 (\text{dd}, 1\text{H}), 8.62 (\text{d}, 1\text{H}), 8.89 (\text{d}, 1\text{H}).$

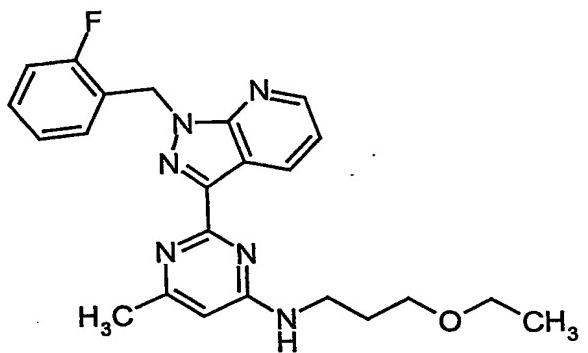
15

Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1

N-[3-(Ethyloxy)propyl]-2-{1-[(2-fluorphenyl)methyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-

5 yl}-6-methyl-4-pyrimidinamin

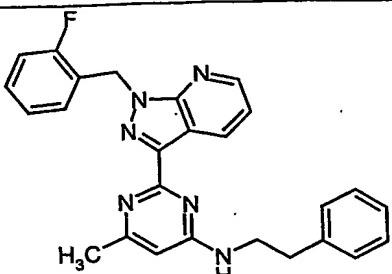
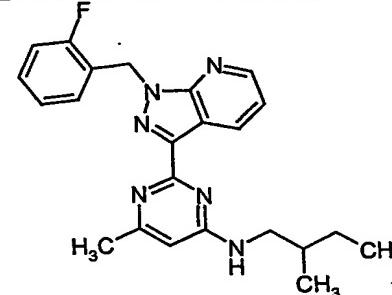
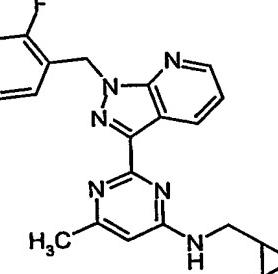
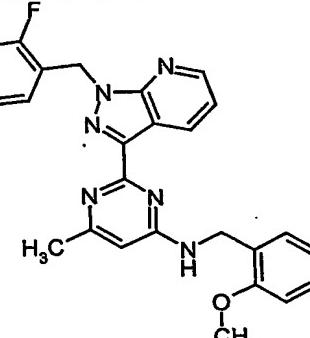


10 35 mg (0.10 mmol) 3-(4-Chlor-6-methyl-2-pyrimidinyl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (Beispiel I, Schritt 7) und 52 mg (0.50 mmol) 3-(Ethyloxy)-propylamin werden in 0.40 ml DMSO gelöst und für 48 Stunden auf 60°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird mit 0.20 ml DMSO verdünnt und anschließend mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Man erhält 41 mg (98% d.Th.) des Produkts.

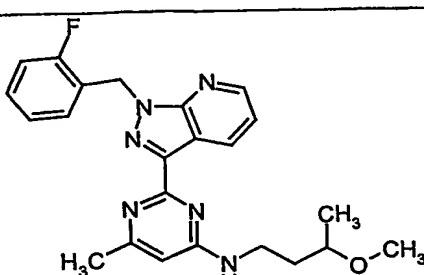
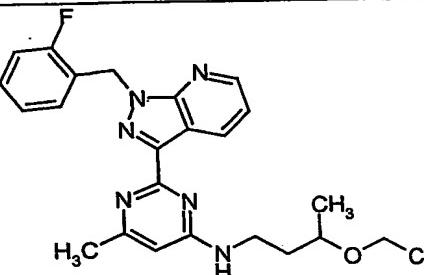
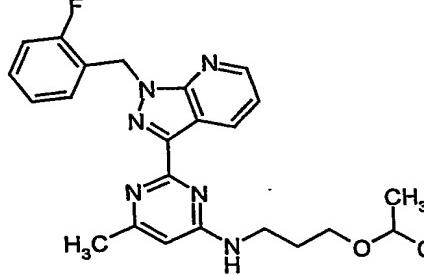
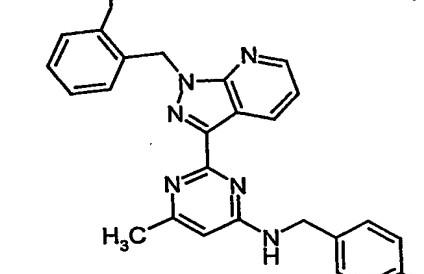
LC/MS (Methode C): $R_t = 2.97 \text{ min.}$

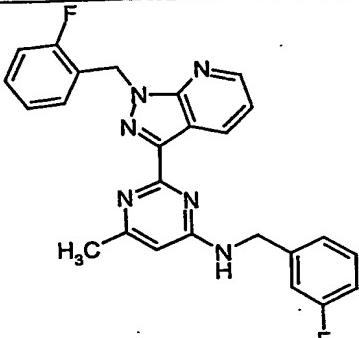
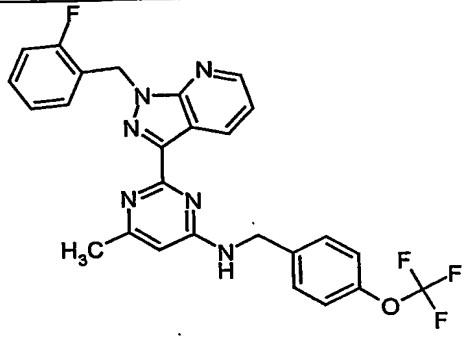
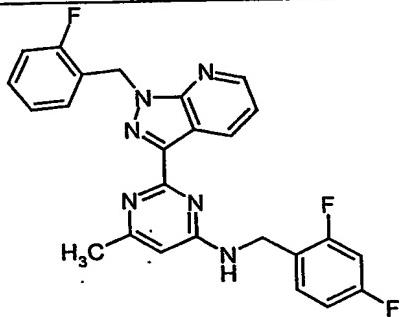
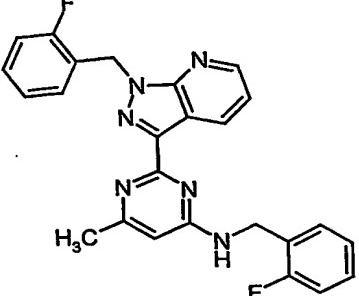
15 MS (ESIpos): $m/z = 421 (\text{M}+\text{H})^+$.

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele können analog der Vorschrift des Beispiels 1 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt werden:

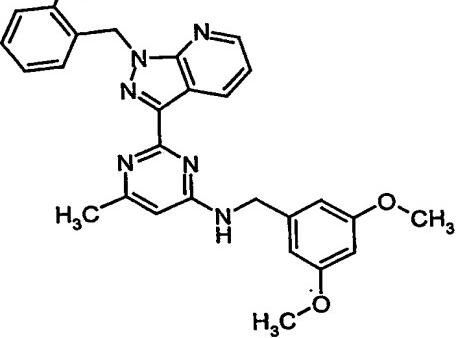
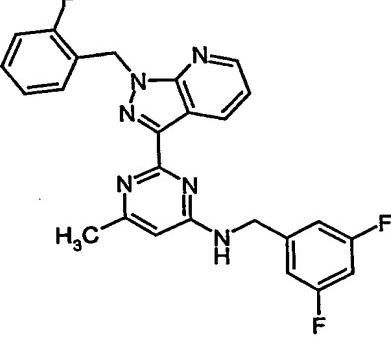
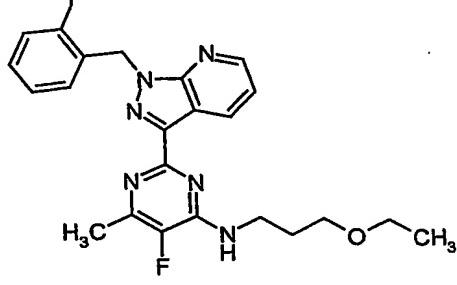
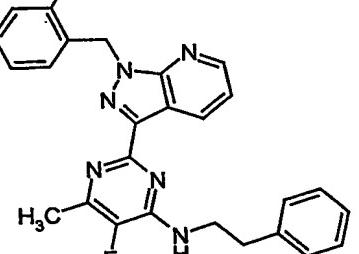
Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
2		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.23$ min. MS (ESIpos): $m/z = 439$ ($M+H$) ⁺ .
3		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.24$ min. MS (ESIpos): $m/z = 405$ ($M+H$) ⁺ .
4		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.02$ min. MS (ESIpos): $m/z = 389$ ($M+H$) ⁺ .
5		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.21$ min. MS (ESIpos): $m/z = 455$ ($M+H$) ⁺ .

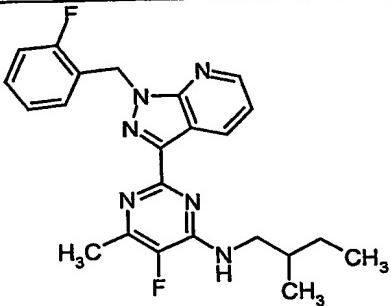
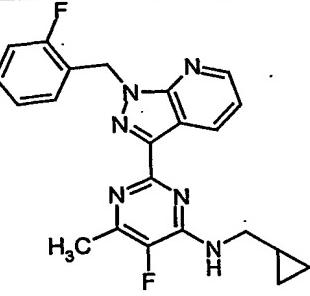
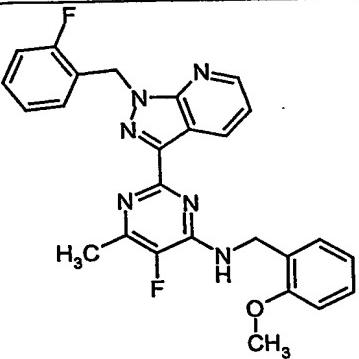
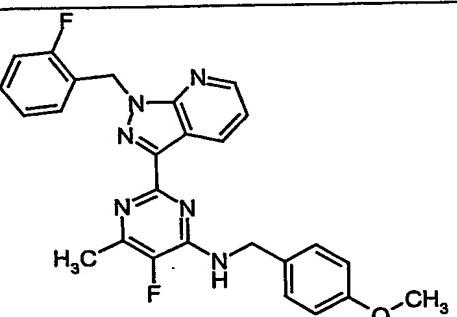
Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
6		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.15$ min. MS (ESIpos): $m/z = 455$ ($M+H$) ⁺ .
7		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.12$ min. MS (ESIpos): $m/z = 431$ ($M+H$) ⁺ .
8		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.47$ min. MS (ESIpos): $m/z = 523$ ($M+H$) ⁺ .
9		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.24$ min. MS (ESIpos): $m/z = 457$ ($M+H$) ⁺ .
10		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.25$ min. MS (ESIpos): $m/z = 457$ ($M+H$) ⁺ .

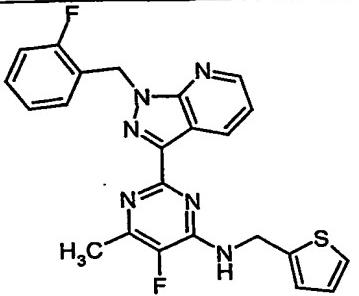
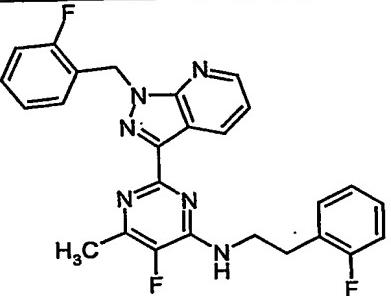
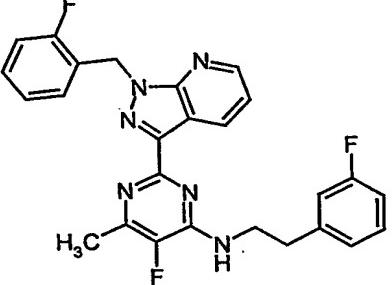
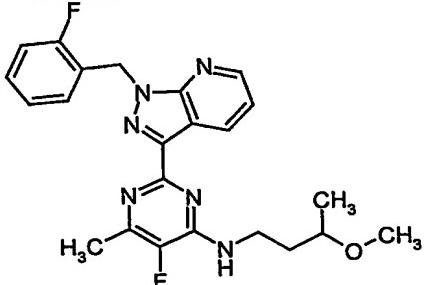
Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
11		LC/MS (Methode C): R _t = 2.95 min. MS (ESIpos): m/z = 421 (M+H) ⁺ .
12		LC/MS (Methode C): R _t = 3.07 min. MS (ESIpos): m/z = 435 (M+H) ⁺ .
13		LC/MS (Methode C): R _t = 3.09 min. MS (ESIpos): m/z = 435 (M+H) ⁺ .
14		LC/MS (Methode C): R _t = 3.20 min. MS (ESIpos): m/z = 443 (M+H) ⁺ .

Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
15		LC/MS (Methode C): R _t = 3.20 min. MS (ESIpos): m/z = 443 (M+H) ⁺ .
16		LC/MS (Methode C): R _t = 3.49 min. MS (ESIpos): m/z = 509 (M+H) ⁺ .
17		LC/MS (Methode C): R _t = 3.27 min. MS (ESIpos): m/z = 461 (M+H) ⁺ .
18		LC/MS (Methode C): R _t = 3.20 min. MS (ESIpos): m/z = 443 (M+H) ⁺ .

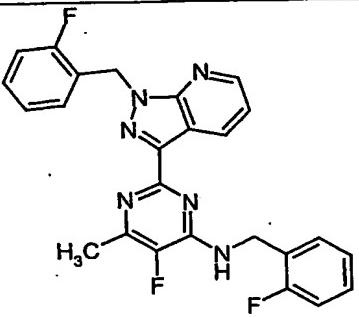
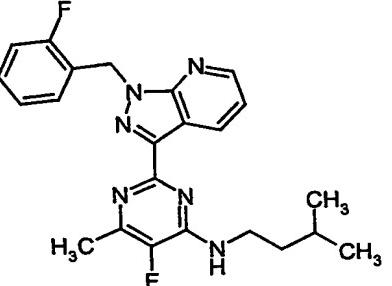
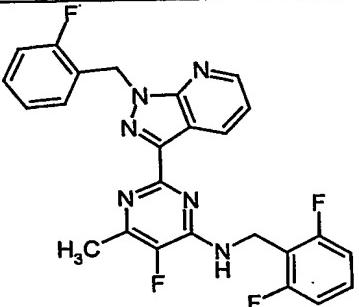
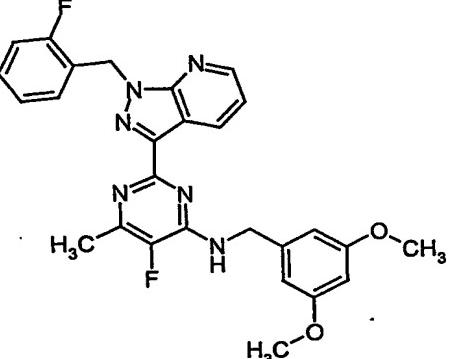
Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
19		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.25$ min. MS (ESIpos): $m/z = 405$ ($M+H$) ⁺ .
20		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.27$ min. MS (ESIpos): $m/z = 461$ ($M+H$) ⁺ .
21		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.32$ min. MS (ESIpos): $m/z = 477$ ($M+H$) ⁺ .
22		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.21$ min. MS (ESIpos): $m/z = 461$ ($M+H$) ⁺ .

Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
23		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.18$ min. MS (ESIpos): $m/z = 484$ ($M+H$) ⁺ .
24		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.29$ min. MS (ESIpos): $m/z = 461$ ($M+H$) ⁺ .
25		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.07$ min. MS (ESIpos): $m/z = 439$ ($M+H$) ⁺ .
26		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.60$ min. MS (ESIpos): $m/z = 457$ ($M+H$) ⁺ .

Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
27		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.61$ min. MS (ESIpos): $m/z = 423$ ($M+H$) ⁺ .
28		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.16$ min. MS (ESIpos): $m/z = 407$ ($M+H$) ⁺ .
29		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.51$ min. MS (ESIpos): $m/z = 473$ ($M+H$) ⁺ .
30		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.40$ min. MS (ESIpos): $m/z = 473$ ($M+H$) ⁺ .

Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
31		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.45$ min. MS (ESIpos): m/z = 449 ($M+H$) ⁺ .
32		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.61$ min. MS (ESIpos): m/z = 475 ($M+H$) ⁺ .
33		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.65$ min. MS (ESIpos): m/z = 475 ($M+H$) ⁺ .
34		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.00$ min. MS (ESIpos): m/z = 439 ($M+H$) ⁺ .

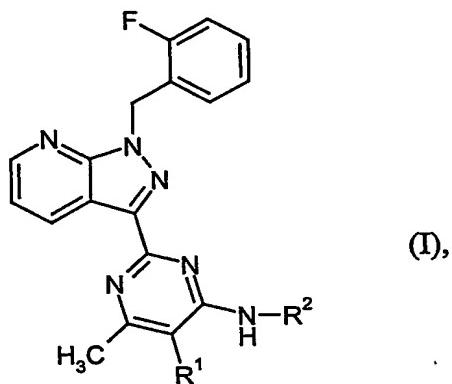
Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
35		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.29$ min. MS (ESIpos): $m/z = 453$ ($M+H$) ⁺ .
36		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.35$ min. MS (ESIpos): $m/z = 453$ ($M+H$) ⁺ .
37		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.56$ min. MS (ESIpos): $m/z = 461$ ($M+H$) ⁺ .
38		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.57$ min. MS (ESIpos): $m/z = 461$ ($M+H$) ⁺ .

Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
39		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.61$ min. MS (ESIpos): $m/z = 461$ ($M+H$) ⁺ .
40		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.62$ min. MS (ESIpos): $m/z = 423$ ($M+H$) ⁺ .
41		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.60$ min. MS (ESIpos): $m/z = 479$ ($M+H$) ⁺ .
42		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.41$ min. MS (ESIpos): $m/z = 503$ ($M+H$) ⁺ .

Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
43		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.68 \text{ min.}$ MS (ESIpos): $m/z = 479 (\text{M}+\text{H})^+$.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel



5

in welcher

R^1 Wasserstoff oder Fluor,

10

R^2 C_1-C_6 -Alkyl, welches mit C_1-C_4 -Alkoxy, C_3-C_6 -Cycloalkyl, C_6-C_{10} -Aryl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein kann, wobei C_6-C_{10} -Aryl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Trifluormethoxy substituiert sein können, bedeuten,

15

und deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

20

2. Verbindungen nach Anspruch 1, in welchen

R^1 Wasserstoff oder Fluor,

R² C₁-C₅-Alkyl, das mit Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Cyclopropyl substituiert sein kann

oder

5

Benzyl, Phenethyl, die gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Methyl, Methoxy, Trifluormethoxy substituiert sind

10

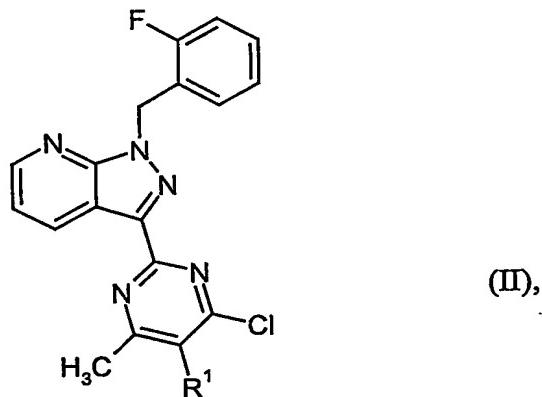
oder

Thienyl bedeuten,

und deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

15

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel



20

in welcher R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

mit einer Verbindung der Formel



in welcher R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und die resultierenden Verbindungen (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen oder Solvaten der Salze umsetzt.

5

4. Erfindungsgemäße Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
- 10 5. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 in Zusammenmischung mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten.
- 15 6. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten des Zentralnervensystems.
- 20 7. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.
- 25 8. Arzneimittel nach Anspruch 5 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten des Zentralnervensystems.
9. Arzneimittel nach Anspruch 5 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

10. Verfahren zur Bekämpfung von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung in Mensch oder Tier durch Verabreichung einer wirksamen Menge der Verbindungen aus Ansprüchen 1 und 2.

4-Aminosubstituierte Pyrimidinderivate

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 4-Aminosubstituierte Pyrimidin-Derivate, welche die lösliche Guanylatcyclase stimulieren, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere von Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten des Zentralnervensystems.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.